

INSULINO-RESISTÊNCIA E ATEROSCLEROSE

J. SILVA NUNES, L. GARDETE CORREIA, J. NUNES CORRÊA

Unidade de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

O tipo de vida nas sociedades ocidentais favorece, nos indivíduos geneticamente predispostos, o desenvolvimento do estado de insulino-resistência. Neste estado, são necessárias concentrações de insulina mais elevadas para que se obtenha uma normal resposta metabólica nos tecidos-alvo, ocasionando o desenvolvimento de hiperinsulinismo. Em consequência da multiplicidade de ações da insulina, a insulino-resistência está associada a disfunção de vários tecidos, órgãos e sistemas (Síndrome X), tendo por consequência, entre outras, um aumento do risco de patologia vascular aterosclerótica. Neste artigo, são revistas as alterações a nível do controlo da pressão arterial, endotélio vascular, metabolismo lipídico e sistema fibrinolítico, consequentes ao estado de insulino-resistência e a forma como, junto com o hiperinsulinismo, aceleram o processo da aterogénese. São, igualmente, abordadas algumas das armas terapêuticas capazes de combater aquele estado e, assim, reduzir a morbidade e mortalidade associadas à aterosclerose.

SUMMARY

Insulin Resistance and Atherosclerosis

The western way of life favours the development of a state of insulin resistance, in genetically predisposed subjects. In this state, greater levels of insulin are necessary so that an answer can be obtained and, consequently, hyperinsulinism occurs. Insulin has several target tissues, thus insulin resistance is associated with the dysfunction of a multiplicity of tissues, organs and systems in the body (Syndrome X). All of those dysfunctions together with hyperinsulinism can greatly enhance the risk of atherosclerotic vascular disease. In this article we review the dysfunction at several levels, including blood pressure, endothelium, lipid metabolism and fibrinolytic system and the way they can, together with hyperinsulinism, induce atherogenesis. We review some of the therapeutic options that can reduce this state of insulin resistance as well as the morbidity and mortality associated with atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

O conceito de insulino-resistência (IR) nasceu poucos anos após a descoberta da insulina mas, apesar dos avanços verificados nas últimas décadas, continua a ser uma área de contornos ainda pouco definidos.

A IR pode ser definida como um estado (de uma célula, tecido, órgão, sistema ou de todo um organismo), geneticamente determinado, em que são necessárias concentrações supra-normais de insulina para que se obten-

ha uma normal resposta metabólica àquela hormona. Assim, a este conceito está implícito o hiperinsulinismo (HI). O conceito de IR/HI não se restringe ao metabolismo glucídico, mas é muito mais abrangente, envolvendo múltiplos órgãos, tecidos e sistemas metabólicos onde a ação da insulina se faz sentir (ovário, pele, músculo, tecido adiposo, vasos sanguíneos, sistema fibrinolítico, metabolismo lipídico, ...). A presença de uma associação entre IR e disfunção a nível de vários órgãos e sistemas

levou à introdução, em 1988, por Gerald Reaven, do conceito de Síndrome X ou Síndrome Plurimetabólico¹. Este consistia na associação de IR, HI, diminuição da tolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial (HTA) a que, mais tarde, se associou a obesidade de tipo andróide.

A IR/HI tem carácter hereditário e está presente em 20 a 25 % da população geral, muitas vezes, sem que haja qualquer tradução clínica a ela atribuída. Nomeadamente, em relação ao metabolismo glucídico, os indivíduos com IR/HI vão apresentar uma anormal captação celular de glicose, insulino-mediada. Esta situação não implica o desenvolvimento de hiperglicémia devido à acção compensadora do hiperinsulinismo, desenvolvendo-se diabetes mellitus só se, entretanto, o pâncreas entrar em exaustão. Na maioria dos casos, o nível a que ocorre o "bloqueio" na normal sequência de acção da insulina permanece uma dúvida, pois são vários os mecanismos possíveis (anticorpos anti-receptor da insulina, mutação a nível do gene do receptor, redução do número de receptores, alteração nos mecanismos pós-receptor, ...) ²⁻⁵.

INSULINO-RESISTÊNCIA E FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Uma das consequências major da IR e HI é o aumento da incidência de doença cardiovascular: HTA e aterosclerose.

A HTA é uma patologia para a qual concorrem vários mecanismos etiopatogénicos intrincados, alguns deles ainda não totalmente esclarecidos, sem esquecer o peso do factor hereditariedade. Em indivíduos com IR/HI, e geneticamente predispostos, vários mecanismos concorrem para o aparecimento da HTA⁵⁻¹⁰:

1. hiperactividade adrenérgica
2. acção anti-natriurética por
 - a) aumento da reabsorção de sódio, a nível do tubo contornado proximal
 - b) níveis aumentados de aldosterona [secundários à hiperactividade adrenérgica e, possivelmente, devido ao efeito dos níveis aumentados de amilina (polipéptido secretado pelas células β pancreáticas, concomitantemente com a insulina) a nível do sistema renina-angiotensina-aldosterona]
 - c) redução da secreção de péptido natriurético auricular;
3. vasoconstrição secundária ao aumento do cálcio intracelular (a IR/HI conduz à estimulação da bomba Na^+/K^+ e à inibição da actividade da $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ e da Cálcio-ATPase).

Contudo, embora estes mecanismos possam explicar a elevação dos níveis tensionais, não são os responsáveis pela manutenção crónica daqueles. A HTA mantida deve-se, possivelmente, ao aumento da resistência vascular periférica, induzida pela acção da insulina a nível da parede vascular, resultando na hipertrofia desta e aumento da relação parede / lúmen.

Verificou-se que várias das alterações, assumidamente, associadas ao processo aterosclerótico estão, também, associadas ao estado de IR/HI¹¹⁻¹⁵:

- 1) HTA
- 2) Tolerância diminuída à glicose
- 3) Hiperuricémia
- 4) Alterações no sistema fibrinolítico
- 5) Lesão endotelial
- 6) Dislipidemia
- 7) Obesidade andróide
- 8) Baixa actividade física
- 9) Tabagismo (?).

Desde há algum tempo que a hiperuricémia era considerada como um factor de risco cardiovascular. Posteriormente, foi observado que pessoas com hiperuricémia tendem a ter diminuição da tolerância à glicose, dislipidemia e HTA, sugerindo a relação da hiperuricémia com a IR. Recentemente, foi demonstrada a presença de correlação entre a uricémia e IR / Resposta Plasmática de Insulina, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO), em indivíduos normoglicémicos. Assim, a hiperuricémia é um marcador de IR¹⁶.

O tabagismo está relacionado com elevação dos níveis de triglicéridos e baixa dos de lipoproteína de alta densidade (HDL). Uma vez que estas alterações lipídicas são coincidentes com as presentes na IR, postulou-se uma relação directa entre tabagismo e IR¹⁷. São, contudo, necessários mais estudos para confirmar essa hipótese.

A actividade física aumenta a sensibilidade à insulina, independentemente da obesidade. Ficou provado que curtos períodos de treino físico conduzem à presença de valores mais baixos de glicémia e de insulinémia na PTGO e que o contrário acontece quando atletas param a sua actividade física por vários dias (na ausência de alteração do peso ou na percentagem de massa gorda)^{18,19}.

A obesidade, sobretudo a de tipo andróide, constitui um importante factor de risco para a doença cardiovascular. Mulheres com obesidade andróide têm níveis de insulinémia em jejum e pós-prandial com o dobro do valor das mulheres com obesidade ginóide e com o quádruplo das mulheres não obesas. A obesidade de tipo andróide está associada à presença de adipócitos de

maiores dimensões, que tendem a ser resistentes aos efeitos da insulina, conduzindo ao estado de IR/HI com aumento da produção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e hipertrigliceridemia. Por outro lado, a obesidade de tipo andróide, com o depósito de gordura abdominal, garante um suplemento extra de ácidos gordos livres para o fígado, induzindo um aumento da IR a nível hepático^{20,21}.

Vários estudos têm vindo a mostrar a relação entre níveis de insulinemia e desenvolvimento de doença cardiovascular. O *Helsinki Policemen Study*, um estudo prospectivo a nove anos e meio, compreendendo 1059 homens, mostrou uma maior incidência de enfarte do miocárdio nos indivíduos com níveis mais elevados de insulina em jejum e em resposta à administração de glicose²². Outro estudo prospectivo, *San Antonio Heart Study*, este efectuado nos EUA, provou que os indivíduos com níveis basais de insulina mais elevados apresentavam uma maior incidência de HTA, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID)²³. Verificou-se, ainda, uma correlação entre o número de alterações presentes e o nível de insulinemia. Este estudo favorece a hipótese de que o HI resultante da IR é a alteração primária, sendo-lhe secundárias a HTA, a dislipidemia e a hiperglicemia. Por outro lado, a hiperinsulinemia é encontrada com maior prevalência no grupo de indivíduos com história anterior de enfarte agudo do miocárdio, aterosclerose coronária (evidenciada por angiografia) ou alterações electrocardiográficas compatíveis com doença isquémica. Está provada a existência de níveis mais elevados de insulina, em resposta à glicose oral, nos doentes com cardiopatia isquémica, doença cerebrovascular ou doença isquémica dos membros inferiores. O *Paris Prospective Study*, um estudo prospectivo envolvendo 7534 indivíduos do sexo masculino, mostrou que a incidência de cardiopatia isquémica era maior no grupo com níveis mais elevados de insulinemia em jejum e duas horas após administração de glicose²⁴.

Os riscos de doença cardiovascular relacionados à IR têm diferente expressão nos dois sexos²⁵. O estudo de Busselton, comparando a relação dos níveis de insulina com a HTA, baixa das HDL e aparecimento de cardiopatia isquémica em ambos os sexos, chegou à conclusão que essa relação se encontra presente, somente, no sexo masculino²⁶. Explicações possíveis para este facto, poderão estar relacionadas com o diferente padrão de distribuição da gordura corporal ou com os diferentes níveis de hormonas sexuais.

ALTERAÇÕES NO METABOLISMO LIPÍDICO

A perda de sensibilidade à insulina conduz, a nível dos adipócitos, à perda da supressão da lipólise. Assim, vai haver um aumento do aporte de ácidos gordos ao fígado, induzindo um aumento da secreção hepática de VLDL e hipertrigliceridemia.

O aumento do nível de ácidos gordos livres não só aumenta a IR (impedindo a captação de glicose a nível do músculo), mas também estimula a neoglicogénese (uma vez que aumenta o aporte de substratos) e diminui a metabolização da insulina a nível hepático (por mecanismos pouco conhecidos), conduzindo a hiperinsulinemia. O aumento do nível de ácidos gordos livres tem ainda uma acção inibidora a nível da lipoproteína lipase, diminuindo a sua actividade. Esta acção, além de conduzir a uma diminuição da metabolização dos triglicéridos, diminui a conversão de VLDL em lipoproteína de densidade intermédia (IDL), desviando a via catabólica normal (VLDL \Rightarrow IDL \Rightarrow LDL) com diminuição da formação de HDL e favorecendo a formação de β -VLDL (mais pequenas e densas que as VLDL e também mais aterogénicas, pois originam lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pequenas e densas)^{13,27-29}. Vários estudos em animais comprovam o papel major da insulina na regulação da síntese e concentração plasmática de VLDL e triglicéridos. Comprovam, ainda, a relação directa existente entre o grau de IR e o ritmo de secreção de VLDL e IDL e os níveis de trigliceridemia³⁰.

Em relação às HDL, estudos epidemiológicos verificaram existir uma relação inversa entre o seu nível e a insulinemia (independentemente da presença e tipo de obesidade e do nível de actividade física). Os mecanismos explicativos não foram totalmente elucidados, mas parecem intervir vários factores na baixa do nível de HDL:

1. Redução da actividade da lipoproteína lipase (pelo aumento do nível de ácidos gordos livres)
2. Aumento da actividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (PTEC), enzima responsável pela transferência de ésteres de colesterol das HDL para as VLDL e, reciprocamente, triglicéridos das VLDL para as HDL
3. Glicosilação da Apo A1 (aumentando o catabolismo das HDL)
4. Redução do número de receptores periféricos das HDL, induzido pela insulinemia elevada (inibindo a recaptação do colesterol da parede vascular).

Além da baixa do nível das HDL presente na IR/HI, estão presentes alterações qualitativas, com HDL enriquecidas em triglicéridos e fosfolípidos e pobres em

Apo/A1. Assim, a IR/HI perturba o metabolismo das HDL favorecendo, indirectamente, a acumulação extra-hepática de colesterol³¹⁻³³.

Em doentes com cardiopatia isquémica e hipertrigliceridémia verifica-se um predomínio de LDL pequenas e densas. A presença destas lipoproteínas apresenta uma relação directa com a IR; quanto maior o grau de IR (quantificada pela resposta de insulina ao aporte de glicose oral), menor o diâmetro das LDL³⁴. Porque surgem LDL pequenas e densas? Na presença de altos níveis de ácidos gordos livres há diminuição da actividade da lipoproteína lipase sobre as VLDL, com desvio das VLDL da sua via catabólica normal e aumento dos níveis de β -VLDL, pequenas e densas, as quais dão origem às LDL pequenas e densas. Por outro lado, há actividade aumentada da PTEC, acelerando a velocidade de transferência de colesterol das HDL para as IDL, conduzindo à formação de LDL pequenas e densas, ricas em ésteres de colesterol. As LDL pequenas e densas são mais aterogénicas porque:

1. Penetram mais facilmente a íntima arterial, onde se depositam;
2. Têm menor afinidade para o receptor das LDL tendo, assim, maior semi-vida;
3. São mais facilmente oxidadas, provavelmente, por transportarem menor quantidade de anti-oxidantes;
4. São rapidamente captadas pelos macrófagos, dando origem a células espumosas^{35,36}.

A presença destas LDL pequenas e densas está associada a um risco três vezes superior de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio³⁷.

Esta combinação de hipertrigliceridémia, baixos níveis de HDL e aumento de LDL pequenas e densas é descrita como Padrão Lipoproteico Aterogénico³⁸.

ALTERAÇÕES NO SISTEMA FIBRINOLÍTICO

O Inibidor 1 do Activador do Plasminogénio (PAI-1), sintetizado a nível do fígado e células endoteliais, tem um importante papel na actividade fibrinolítica ao inibir o activador do plasminogénio tecidual (tPA). O PAI-1 liga-se, irreversivelmente, ao tPA formando um complexo que é, rapidamente, removido. Impedindo a génese de plasmina, a partir do plasminogénio, a fibrinólise decorre a um ritmo inferior, acelerando-se a deposição de fibrina intra-arterial.

Verificou-se que os doentes com cardiopatia isquémica tinham níveis elevados de PAI-1, comprovando ser a alteração da fibrinólise um importante factor acelerador da aterogénese nestes doentes. Os níveis de PAI-1 encontram-se aumentados nos doentes com IR/HI; as VLDL

estimulam a sua secreção pelas células endoteliais, explicando os altos níveis encontrados em doentes com hipertrigliceridémia. A dieta hipocalórica, o exercício físico e a terapêutica com metformina, intervenções que tendem a reduzir o grau de IR, diminuem os níveis de PAI-1^{13,39,40}.

LESÃO ENDOTELIAL

O papel das células endoteliais não se limita à sua função de barreira tendo, também, uma importante função secretora, nomeadamente, de substâncias vasodilatadoras como o óxido nítrico (ON) e prostaciclina.

A IR/HI, ao induzir HTA, conduz a lesão do endotélio. Por outro lado, há aceleração da oxidação das LDL, presentes na parede arterial, dotando-as de propriedades citotóxicas sobre as células endoteliais. Estas, se lesadas, diminuem a secreção de óxido nítrico além de segregarem substâncias vasoconstritoras como a endotelina e o tromboxano. A lesão endotelial conduz, ainda, à diminuição da secreção de factores activadores do plasminogénio e ao aumento da expressão de moléculas de adesão na sua superfície. Estas moléculas, onde se incluem a ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1) e a VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), são produzidas por células endoteliais (entre outras) e participam na adesão dos monócitos ao endotélio, um dos passos primordiais do processo de aterogénese^{41,42}.

A QUESTÃO DO STRESS OXIDATIVO

Implicado que está o papel do stress oxidativo nas complicações da diabetes mellitus, incluindo a aceleração do processo aterosclerótico⁴³, questiona-se o papel daquele no estado de IR/HI.

Para actuar, a insulina necessita que a síntese de ON decorra sem alterações. Tal não acontece na presença de concentrações significativas de radicais livres de oxigénio (RLO) sendo induzida, nestas circunstâncias, IR. Paradoxalmente, na presença de HI verifica-se síntese aumentada de ON, o que pode induzir stress oxidativo uma vez que, ele mesmo, constitui um precursor de RLO⁴⁴. Outra das causas de aumento de RLO, na IR/HI, seria através da peroxidação lipídica. Assim a geração de stress oxidativo, e a sua acção sobre vários dos factores de risco da aterosclerose, constituiria um dos mecanismos pelos quais a IR/HI poderia acelerar a aterogénese⁴⁵.

A INSULINA COMO FACTOR ACELERADOR DO PROCESSO ATEROGÉNICO

A insulina tem um efeito mitogénico a nível das célu-

las musculares lisas, provavelmente, através da estimulação dos receptores do factor de crescimento insulina-like tipo 1 (IGF-1), que são homólogos dos receptores da insulina. O efeito mitogénico da insulina, junto com o potente efeito do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e do factor de crescimento dos fibroblastos, leva à proliferação das células musculares lisas. O PDGF também promove a migração daquelas para a íntima, enquanto que a insulina tem um papel sensibilizador sobre a resposta celular àquele factor^{13,46}.

A nível dos monocitos-macrófagos, a insulina aumenta o número de receptores para as LDL e estimula a actividade da hidroximetilglutaril-coenzima A-reductase, a enzima-chave da síntese de colesterol, acção esta potenciada por níveis elevados de tensão arterial. A nível dos fibroblastos, estimula a ligação das LDL ao seu receptor e reduz o número de receptores para as HDL, conduzindo a uma acumulação de colesterol nas células, além de acelerar a síntese de colagénio. A insulina acelera, ainda, a oxidação das LDL a nível das células musculares lisas, células endoteliais e monocitos-macrófagos, favorecendo a formação acelerada de células espumosas. As LDL oxidadas, além de serem dotadas de propriedades citotóxicas, estimulam a libertação de factores de crescimento e quimiotaxia monocitária pelas células endoteliais e modulam a expressão das moléculas de adesão^{13,47,48}.

A lesão de células endoteliais ocorre perto dos locais onde os monocitos-macrófagos migraram ou nos locais em que as células espumosas se encontram mais próximas do endotélio. A lesão endotelial pode dever-se a:

1. estiramento da camada endotelial, devido ao crescimento da placa;
2. aumento da fragilidade da membrana endotelial, devido à alteração na composição lipídica;
3. libertação de enzimas líticos pelos macrófagos;
4. toxicidade directa, devido à oxidação das lipoproteínas pelos macrófagos (esta capacidade dos macrófagos, na oxidação lipídica, permite-lhes uma maior captação de lipoproteínas, mas disso resulta toxicidade para as células endoteliais e musculares lisas)⁴⁹.

Os macrófagos activados vão, ainda, segregar factores de crescimento para as células musculares lisas, de que se salienta um agente mitogénico semelhante ao PDGF. O crescimento daquelas células, e sua migração para a íntima, dá origem à formação de uma capa fibrosa (constituída por fibrilhas de colagénio, elastina e matriz rica em proteoglicanos) sobre o núcleo da lesão (células espumosas). O enclausuramento das células espumosas,

sob a capa fibrosa sintetizada pelas células musculares lisas, conduz à sua necrose. A protusão da placa para o lúmen e o aumento da fragilidade membranar endotelial pode conduzir à rotura da placa ou à perda de células endoteliais. A exposição do tecido sub-endotelial conduz à formação de focos de trombose, que são incorporados na placa fibrosa. O seu crescimento pela proliferação de células e síntese de tecido conjuntivo, complicada de rotura e trombose resulta, em última análise, na oclusão vascular clinicamente significativa⁴⁸.

Vários estudos em animais, de alguns anos a esta parte, têm vindo a suportar o papel da insulina na aterogénese. Assim, experimentalmente, comprova-se que a insulina tem um sem número de efeitos a nível de muitos dos constituintes da parede vascular (células musculares lisas, monocitos-macrófagos e fibroblastos), bem como na síntese de lípidos e sua deposição, consistente com a nossa compreensão da patogénese da aterosclerose⁵⁰⁻⁵⁴.

O papel da resistência à insulina na aterogénese foi, igualmente, demonstrada no homem, em estudos envolvendo grandes amostras populacionais^{55,56}.

MEDIDAS TERAPÊUTICAS NO ESTADO DE INSULINO-RESISTÊNCIA

Comprovado que a IR/HI constitui um factor acelerador do processo aterosclerótico, facilmente se compreendem as vantagens de contrariar esse estado.

Nos casos em que a IR está patente de forma pouco marcada, medidas gerais simples, como dieta polifraccionada com baixo conteúdo calórico e a prática de exercício físico regular, podem ser suficientes para reverter aquele estado. O exercício físico aumenta a sensibilidade à insulina não só por levar à perda de peso, tal como a dieta hipocalórica, mas também por induzir alterações estruturais e bioquímicas a nível do músculo esquelético. Estas consistem no aumento da expressão de transportadores de glicose, aumento da actividade da glicogénio-sintetase e aumento da percentagem de fibras musculares insulino-sensíveis, entre outras^{5,57}.

Em casos em que está presente IR moderada a grave pode haver necessidade de recorrer a medidas farmacológicas. Dos fármacos que, claramente, actuam na redução da IR destacam-se os seguintes:

a) Metformina e Fenformina (biguanidas) - As biguanidas não têm mecanismo de acção perfeitamente esclarecido, admitindo-se que resulte da conjugação de múltiplos pequenos efeitos em vários sistemas metabólicos. A metformina inibe a neoglicogénese hepática e aumenta a captação periférica de glicose (sobretudo através da estimulação da glicogénese a nível do múscu-

lo esquelético), invertendo as alterações encontradas na IR, contrariando níveis elevados de glicémia e, assim, evitando o despolotar do HI compensatório. Uma vez que a metformina é concentrada na mucosa intestinal, colocou-se a hipótese de poder, adicionalmente, inibir a absorção de glicose por algum mecanismo. A metformina parece ter, ainda, uma acção benéfica a outros níveis do Síndrome X, nomeadamente, na atenuação do grau de dislipidémia e da HTA, bem como na tendência para a normalização da actividade fibrinolítica e da agregação plaquetária⁵⁸. A fenformina, ainda comercializada no nosso país, tem uso restrito pelo risco considerável de poder produzir acidose láctica (inibe a oxidação do lactato, levando à sua acumulação).

b) Acarbose (inibidor das α -glicosidases) - Atrasa a absorção de hidratos de carbono ao inibir as dissacaridases da mucosa intestinal. Vai, assim, reduzir os picos de glicémia pós-prandial e, por consequência, a resposta insulínica⁵⁹.

c) Fenfluramina e Dexfenfluramina - Reduzem a IR não só pelo seu efeito na indução da perda de peso, mas também por acção directa (aumentando a captação periférica de glicose e reduzindo a neoglicogénese hepática)⁶⁰.

(Recentemente retirados do mercado farmacêutico nacional)

d) Troglitazona (protótipo do grupo farmacológico das Tiazolidinedionas) - Reduz o nível de IR actuando por ligação a um receptor nuclear presente em células de vários tecidos, o PPAR- γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ), e induzindo, então, a activação de genes específicos, cujos produtos vão interferir no mecanismo de acção da insulina^{61,62}.

(A comercialização, já em curso em alguns países, foi suspensa, recentemente).

Vários outros grupos farmacológicos (vanadato, factores de crescimento insulina-like, inibidores da oxidação de ácidos gordos, florizina, ...) encontram-se, ainda, em fase de experimentação, constituindo potenciais agentes terapêuticos à disposição num futuro próximo.

CONCLUSÃO

A aterosclerose constitui uma patologia com uma prevalência cada vez mais elevada, nomeadamente nas sociedades ocidentais. O modo de vida nestas sociedades proporciona o desenvolvimento de um estado orgânico de IR, em idades precoces.

O síndrome de IR, secundário a um defeito básico no normal mecanismo de acção da insulina a nível celular,

traduz-se numa intrincada rede de alterações metabólicas que induzem um risco aumentado de patologia coronária, cerebrovascular e vascular periférica. O hiperinsulinismo endógeno (e provavelmente o exógeno, quando na presença de IR) surge, sem dúvida, como um marcador de risco cardiovascular.

Apesar da hiperinsulinémia compensatória poder prevenir o desenvolvimento de diabetes mellitus em indivíduos com IR, há evidências substanciais que a IR/HI está associada com HTA, hiperuricémia, alterações no metabolismo lipídico e no sistema fibrinolítico e com lesão endotelial. Estas alterações vão contribuir para a génese da macroangiopatia (aterosclerose), processo este que se inicia muito tempo antes de ocorrer eventual falência pancreática. As bases genéticas, a obesidade, a diminuição da actividade física e, provavelmente, o tabagismo acentuam o grau de IR e suas manifestações, conduzindo a uma aceleração do processo aterosclerótico. A IR/HI não é de todo uma condição benigna não devendo ser encarada de forma leviana, como uma característica individual.

As medidas terapêuticas gerais e farmacológicas, aumentando a sensibilidade à insulina, conseguem uma melhoria nos parâmetros clínicos e laboratoriais associados à IR. Consegue-se, assim, reduzir os factores de risco cardiovascular e, por consequência, a morbidade e mortalidade secundárias à doença vascular aterosclerótica.

BIBLIOGRAFIA

1. REAVEN GM: Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. FLIER JS: An overview of insulin resistance. In: Moller DE, ed. *Insulin Resistance*. Chichester: John Wiley & Sons 1993: 1-8.
3. KAHN CR: The insulin receptor, insulin action and the mechanisms of insulin resistance in diabetes and atherosclerosis. In: Schwartz CJ, Born GVR, eds. *New Horizons in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. London: Current Science 1995: 46-56.
4. BRINDLEY DN: Understanding the metabolic syndrome. *Int Mon on O, M, & WC* 1997; 7 (2): 2-9.
5. WILLIAMS B: Insulin resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1992; 344: 521-524.
6. SMITH U: Insulin resistance in Hypertension. In: Moller DE, ed. *Insulin Resistance*. Chichester: John Wiley & Sons 1993: 327-354.
7. SOLINI A, DE FRONZO RA: Insulin resistance, hypertension and cellular ion transport systems. *Acta Diabetol* 1992; 29: 196-200.
8. JULIUS S: Autonomic nervous dysfunction in essential hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14: 249-259.
9. STENVINKEL P, SAGGAR-MALIK AK, WAHRENBERG H, DICZFALUSY U, BOLINDER J, ALVESTRAND A: Impaired intrarenal dopamine production following intravenous sodium chloride infusion in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 114-118.
10. TREVISAN R, FIORETTO P, SEMPLICINI A, OPOCHER G, MANTERO F, ROCCO S: Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 1990; 39: 289-298.
11. LAWS A, REAVEN GM: Insulin resistance and risk factors for

- coronary heart disease. In: Ferrannini E. ed. *Insulin Resistance and Disease - Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. London: Baillière Tindall 1993; 1063-1078.
12. ELLIOTT TG, VIBERTI G: Relationship between insulin resistance and coronary heart disease in diabetes mellitus and the general population: a critical appraisal. In: Ferrannini E, ed. *Insulin Resistance and Disease - Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. London: Baillière Tindall 1993; 1079-1103.
 13. STOUT RW: Insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia and atherosclerosis. In: Moller DE, ed. *Insulin Resistance*. Chichester: John Wiley & Sons 1993; 355-384.
 14. STANDL E: Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 261-266.
 15. DE FRONZO RA: Insulin resistance and hyperinsulinemia: the link between NIDDM, CAD, hypertension and dyslipidemia. In: Schwartz CJ, Born GVR, eds. *New Horizons in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. London: Current Science 1995; 11-27.
 16. FACCHINI F, CHEN YDI, HOLLENBECK CB, REAVEN GM: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 226: 3008-3011.
 17. CRAIG WY, PALOMAKI GE, HADDOW JE: Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-788.
 18. ROGERS MA, YAMAMOTO C, KINGS DS: Improvement in glucose tolerance after 1 week of exercise in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 613-618.
 19. HEATH GW, GAVIN JR, HINDERLITER JM: Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 1983; 55: 512-517.
 20. PEIRIS AN, STRUVE MF, MUELLER RA, LEE MB, KISSEBAH AH: Glucose metabolism in obesity: influence on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 760-767.
 21. ABATE N: Insulin resistance and Obesity. *Diabetes Care* 1996; 19 (3): 292-294.
 22. PYORALA K, SAVOLAINEN E, KAUKOLA S, HAAPAKOSKI J: Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive value during 9.5 years follow-up of the Helsinki policemen study population. *Acta Med Scand* 1985; 701 (Suppl): 38-52.
 23. HAFFNER SM, VALDEZ RA, HAZUDA HP, MITCHELL BD, MORALES PA, STERN MP: Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
 24. FONTBONNE AM, ESCHWEGE EM: Insulin and cardiovascular disease. *Paris Prospective Study*. *Diabetes Care* 1991; 14: 461-469.
 25. DONAHUE RP, ORCHARD TJ, BECKER DJ, KULLER LH, DRASH AL: Sex differences in the coronary heart disease risk profile: a possible role for insulin. *The Beaver County Study*. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 650-657.
 26. WELBORN TA, WEARNE K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-160.
 27. BETTERIDGE DJ: LDL heterogeneity: implications for atherogenicity in insulin resistance and NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 2): S 149-S 151.
 28. HAFFNER SM: Low-density lipoprotein size in patients with NIDDM and the insulin resistance syndrome. In: Schwartz CJ, Born GVR, eds. *New Horizons in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. London: Current Science 1995; 96-102.
 29. GRUNDY SM: Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome (editorial). *Circulation* 1997; 95: 1-4.
 30. REAVEN GM, MONDON CE: Effect of in vivo plasma insulin levels on the relationship between perfusate free fatty acid concentration and triglyceride secretion by perfused rat livers. *Hormone Metab Res* 1984; 16: 230-232.
 31. GOLAY A, ZECH L, SHI MZ: High density lipoprotein (HDL) metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 512-518.
 32. LAWS A, STEFANICK ML, REAVEN GM: Insulin resistance and hypertriglyceridemia in nondiabetic relative of patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 343-349.
 33. LAAKSO M, SARLUND H, MYKKANEN L: Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 223-231.
 34. REAVEN GM, CHEN YDI, JEPPESEN J, MAHEUX P, KRAUSS RM: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92: 141-146.
 35. BARAKAT HA, CARPENTER JW, MCLENDON VD: Influence of obesity, impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL structure and composition: possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* 1990; 39: 1527-1533.
 36. GRIFFIN BA, FREEMAN DJ, TAIT GW: Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipids to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-256.
 37. AUSTIN MA, BRESLOW JL, HENNEKENS CH: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-1921.
 38. AUSTIN MA, KING MC, VRANIZAN KM: Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
 39. CIGOLINI M, TARGHER G, SEIDELL JC: Relationships of plasminogen activator inhibitor-1 to anthropometry, serum insulin, triglyceride and adipose tissue fatty acids in healthy men. *Atherosclerosis* 1994; 106: 139-147.
 40. JUHAN-VAGUE I, ALESSI MC, VAGUE P: Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-462.
 41. HALLER H: Risk factors for cardiovascular disease and the endothelium. In: Born GVR, Schwartz CJ, eds. *Vascular endothelium. Physiology, pathology and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer 1997; 273-286.
 42. GEARING AJH, NEWMAN W: Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14: 506-512.
 43. LYONS TJ, JENKINS AJ: Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev* 1997; 5 (4): 365-391.
 44. WITTMAN I, NAGY J: Are insulin resistance and atherosclerosis the consequences of oxidative stress? (letter). *Diabetologia* 1996; 39: 1002-1003.
 45. CERIELLO A, PIRISI M: Is oxidative stress the missing link between insulin resistance and atherosclerosis? (letter). *Diabetologia* 1995; 38: 1484-1485.
 46. BANKSOTA NK, TAUB R, ZELLNER K, KING JL: Insulin, insulin-like factor 1 and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 1183-1190.
 47. STOUT RW, VALLENCE-OWEN J: Insulin and atheroma. *Lancet* 1969; 1: 1078-1080.
 48. GERRITY RG, ANTONOV AS: The pathogenesis of atherosclerosis. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 2): S 108-S 110.
 49. STEINBERG D: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: strengths and weaknesses. In: Woodford FP, Davignon J, Sniderman A, eds. *Atherosclerosis X*. Amsterdam: Elsevier 1995; 25-29.
 50. DUFF GL, BRECHIN DJH, FINDELSTEIN WE: The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. IV. The effect of insulin therapy on the inhibition of atherosclerosis in the alloxan-diabetic rabbit. *J Exp Med* 1954; 100: 371-380.
 51. STAMLER J, PICK R, KATZ LN: Effect of insulin in the induction and regression of atherosclerosis in the chicken. *Circ Res* 1960; 8: 572-

576.

52. CRUZ ABJ, AMATUZIO DS, GRANDE F, HAY LJ: Effect of intra-arterial insulin on tissue and cholesterol and fatty acids in alloxan-diabetic dogs. *Circ Res* 1961; 9: 39-43.

53. SATO Y, SHIRAIISHI S, OSHIDA Y, ISHIGURO T, SAKAMOTO N: Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. *Diabetes* 1989; 38: 91-96.

54. BORNFELDT KE, ARNQVIST HJ, CAPRON L: In vivo proliferation of rat vascular smooth muscle in relation to diabetes mellitus insulin-like growth factor I and insulin. *Diabetologia* 1992; 35: 104-108.

55. HOWARD G, O'LEARY DH, ZACCARO D, HAFNER S, REWERS M, HAMMAN R et al: Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators (see comments). *Circulation* 1996; 93 (10): 1809-1817.

56. SUZUKI M, SHINOZAKI K, KANAZAWA A, HARA Y, HATTORI Y, TSUSHIMA M et al: Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension* 1996; 28 (4): 593-598.

57. ECKEL RH: Insulin resistance in atherosclerosis (editorial). *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (1): 164-165.

58. ANDREANI D, LEFÈBVRE P: Metformin: mechanisms of action and clinical use. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11 (Suppl 1): S1-S108.

59. BISCHOFF H: The mechanism of α -glucosidase inhibition in the management of diabetes. *Clin Invest Med* 1995; 18 (4): 303-311.

60. STORLIEN LH, THORBURN AW, SMYTHE GA, JENKINS AB, CHISHOLM DJ, KRAEGEN EW: Effect of d-fenfluramine on basal glucose turnover and fat-feeding-induced insulin resistance in rats. *Diabetes* 1989; 38: 499-503.

61. O'DOHERTY R, STEIN D, FOLEY J: Insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 3): B10-B15.

62. CORRÊA JCN, HILSTED J, ECKLAND D, LETTIS S, STARKIE M, YOUNG M for the troglitazone study group: Investigation of twice or three times daily dose regimen of troglitazone, an insulin action enhancer, in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Res* 1997; 9: 151-165.



Hospital Curry Cabral. Lisboa.